

N° emploi : 86 PR 2112

Physiologie cardiovasculaire
Cardiovascular physiology

ARGUMENTAIRES

Enseignement

Filières de formation principalement concernées :

Formation commune de base (FCB) des études pharmaceutiques :

- DFGSP3 (UE23A, Endocrinologie générale) - 45h CM/ED
- DFGSP3 (UE30, Physiopathologie des systèmes respiratoire, rénal, cardiovasculaire et digestif) - 40h CM/ED
- DFASP1 (UE43, Nutrition et maladies métaboliques) - 11h CM

UE optionnelles de Base des études pharmaceutiques :

- DFGSP3 (UEL238, Pharmacologie expérimentale appliquée au système cardiovasculaire) - 12 h CM

Enseignements spécialisés de Master :

- M1 Sciences du médicament (UEM 907 de pré-spécialisation, maquette 2020) - 8h CM
- M2 Biologie Cellulaire, Physiopathologie, Pharmacologie du Cœur et de la Circulation (BioCœur)
 - Responsabilité UE1 « Electrophysiologie cellulaire cardiaque, couplage excitation-contraction, contraction, relaxation » - 5 à 15h et 21h CM/ED (Electrophysiologie cardiaque)
- M2 Biologie appliquée à l'innovation thérapeutique et diagnostique (maquette 2020)
 - Responsabilité UE1 « Physiopathologie » - 5 à 15h et 5h CM (Physiologie cardiovasculaire)

Objectifs pédagogiques et besoin d'encadrement :

La Physiologie et la physiopathologie sont des disciplines fondamentales dans le cursus d'un futur pharmacien. Cette demande de poste de professeur est donc motivée par les besoins :

- **d'assurer la continuité des enseignements magistraux d'Endocrinologie et de Physiopathologie** en FCB de Pharmacie suite au départ à la retraite du Pr Vladimir VEKSLER (prévue pour Août 2020) ;
- **d'ouvrir ces disciplines vers des enseignements plus spécialisés en Master** orientés vers l'innovation thérapeutique et diagnostique.

Méthodes pédagogiques innovantes :

Le(La) candidat(e) PU contribuera à **la réalisation de nouveaux modules d'évaluation accessibles en ligne** pour évaluer les enseignements dispensés en FCB de Pharmacie. Ceci se fera à l'aide d'outils numériques disponibles sur la plateforme d'enseignement Ecampus (ergonomie améliorée de MOODLE et fonctions supplémentaires).

Mise en place de nouveaux enseignements :

Le(La) candidat(e) PU participera activement à **la création de nouvelles UE de Physiologie/Physiopathologie** pour des enseignements plus spécialisés de M1 et M2 qui ont été proposés dans les nouvelles maquettes pour 2020.

Recherche

Projet de recherche dans le(s) laboratoire(s) d'accueil :

Le poste de PU sera rattaché à l'UMR-S 1180 « Signalisation et Physiopathologie Cardiovasculaire » dirigée par le Dr Ana Maria GOMEZ. Le(La) candidat(e) PU intégrera l'équipe 2 « Signalisation des nucléotides cycliques et physiopathologie cardiovasculaire » qui est dirigée par Grégoire Vandecasteele (DR2 INSERM) et Véronique Leblais (PU). Les recherches de l'équipe 2 concernent les voies de signalisation des nucléotides cycliques (NC), 3'-5' adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et 3'-5' guanosine monophosphate cyclique (GMPC) dans le cœur et les vaisseaux et leur dérégulation dans l'insuffisance cardiaque (IC). Le but est d'explorer de nouvelles stratégies pour corriger les altérations de ces voies qui surviennent en conditions pathologiques.

L'équipe d'accueil est composée à l'heure actuelle de 8 chercheurs et enseignant-chercheurs (2 DR, 2 CR, 1 PU, 2 MCU, 1 MCU-PH), 1 ingénieur d'étude, 2 chercheurs post-doctorants et 7 doctorants. Différents projets de recherche ayant tous trait au rôle physiopathologique de la signalisation des NC dans le cœur et les vaisseaux sont

menés par les différents chercheurs/enseignant-chercheurs de l'équipe. Certains projets concernent des aspects fondamentaux de ces régulations : nous cherchons à mieux comprendre le rôle des principales protéines qui constituent la cascade de signalisation des NC et comment leur localisation spatiale influence leur fonction. Nous examinons par exemple si la localisation des récepteurs β -adrénergiques dans des microdomaines de la membrane plasmique modifie leur impact sur le couplage excitation-contraction ou la régulation d'autres fonctions des cardiomyocytes. Un aspect important de nos recherches est consacré aux phosphodiésterases (PDE), les enzymes qui dégradent les NC, et qui constituent des cibles thérapeutiques importantes dans le domaine cardiovasculaire. Nous cherchons à comprendre le rôle respectif des nombreuses isoformes de ces enzymes dans le contrôle des taux d'AMPc et de GMPc intracellulaires et comment ceci est modifié dans divers contextes pathologiques comme l'hypertrophie, l'insuffisance cardiaque ou encore l'hypertension artérielle pulmonaire. Nos travaux antérieurs indiquent qu'il existe une diminution de certaines isoformes de PDEs dégradant l'AMPc dans l'insuffisance cardiaque et il est connu que les inhibiteurs de PDE3 augmentent la mortalité dans cette maladie. Partant de ce constat, nous avons émis l'hypothèse qu'une augmentation de PDE dans le cœur serait bénéfique dans l'insuffisance cardiaque. Un des projets actuellement en cours consiste à apporter la preuve de ce concept en utilisant la thérapie génique chez le rongeur et en recherchant des activateurs de PDE. Un autre aspect original de nos travaux concerne la régulation de l'automatisme cardiaque par les NC, régulation qui est moins bien connue qu'au niveau ventriculaire. Un intérêt de ces travaux serait d'identifier de nouveaux mécanismes spécifiques de régulation de la fréquence cardiaque. En parallèle, une partie de l'équipe s'intéresse aux mécanismes de compartimentation des NC par les phosphodiésterases dans les cellules vasculaires et ses modifications dans l'insuffisance cardiaque. Il s'agit ici d'étudier non seulement la régulation de l'AMPc mais aussi celle du GMPc et les voies des peptides natriurétiques, dont l'intérêt thérapeutique est souligné par l'introduction récente du sacubitril-valsartan pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Enfin, un dernier aspect du projet de l'équipe consiste à comprendre le rôle des isoformes de la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA), qui est l'effecteur majeur de ce second messager dans le cœur, et de ses protéines d'ancrage dans la régulation β -adrénergique de la fréquence, de la force de contraction et de la vitesse de conduction des potentiels d'action cardiaques. Leur implication dans les effets délétères d'une activation chronique de cette voie dans l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque sont également étudiés. Pour réaliser ce projet, l'équipe dispose de nombreux modèles de souris knock-out ou transgéniques et de modèles animaux d'insuffisance cardiaque et de nombreuses techniques allant de l'exploration fonctionnelle cardiaque *in vivo* jusqu'au niveau moléculaire en passant par l'électrophysiologie et l'imagerie de fluorescence. L'équipe s'appuie également sur l'expertise des plateformes de l'université Paris-Saclay et sur un réseau de collaborations nationales et internationales. Le PU devra développer un projet de recherche qui s'inscrive dans la thématique de l'équipe, de l'unité d'accueil et répondre à plus ou moins long terme à un objectif d'innovation thérapeutique dans le domaine cardiovasculaire..

JOB DESCRIPTION

Teaching

Develop and conduct innovative and impactful teaching:

Physiology and physiopathology are fundamental disciplines in the training of a future pharmacist. This PU position request is therefore motivated by needs:

- **to maintain the teaching of Endocrinology and Physiopathology** in Common Basic Training in Pharmacy following the retirement of Professor Vladimir VEKSLER (scheduled for August 2020);
- **to open these disciplines towards more specialized courses in Master** oriented towards therapeutic and diagnostic innovation.

Development of innovative teaching methods:

The PU candidate will contribute to **the development of new modules accessible online** to evaluate the courses taught in FCB Pharmacy. This will be done using numeric tools available on our Ecampus teaching platform (improved MOODLE ergonomics and additional features).

Training courses concerned:

Common Basic Training of Pharmaceutical Studies:

- DFGSP3 (UE23A, General Endocrinology) - 45h
- DFGSP3 (UE30, Physiopathology of respiratory, renal, cardiovascular and digestive systems) - 40h
- DFASP1 (UE43, Nutrition and Metabolic Diseases) - 11h

Optional UE in Basic Training of Pharmaceutical Studies:

- DFGSP3 (UEL238, Experimental Pharmacology Applied to the Cardiovascular System) - 12 h

Specialized Master's courses:

- M1 Medicine Sciences (UEM 907 pre-specialization, proposed for 2020) - 8h
- M2 Cell Biology, Pathophysiology, Pharmacology of Heart and Circulation (BioCœur)
 - UE1 responsibility « Cardiac cellular electrophysiology, excitation-contraction coupling, contraction, relaxation »
 - 5 to 15h / 21h (Cardiac electrophysiology)
- M2 Biology applied to therapeutic and diagnostic innovation (proposed for 2020)
 - UE1 responsibility « Physiopathology » - 5 to 15h / 5h (Cardiovascular physiology)

New teaching:

The PU candidate will actively participate in **the creation of new Physiology / Physiopathology UEs** for more specialized M1 and M2 courses that have been proposed for 2020.

Research activities

The PU position will be attached to UMR-S 1180 "Cardiovascular Signaling and Physiopathology" led by Dr. Ana Maria GOMEZ. The PU candidate will join team 2 "Cyclic Nucleotide Signaling and Cardiovascular Physiopathology", which is led by Grégoire Vandecasteele and Véronique Leblais. Team 2's research focuses on the signaling pathways of cyclic nucleotides (NC), cyclic 3'-5' adenosine monophosphate (cAMP) and 3'-5' cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in the heart and vessels and their deregulation in heart failure (CHF). The goal is to explore new strategies to correct the alterations of these pathways that occur under pathological conditions. The host team is currently composed of 8 researchers and teacher-researchers (2 DR, 2 CR, 1 PU, 2 MCU, 1 MCU-PH), 1 research engineer, 2 postdoctoral researchers and 7 PhD students. Various research projects all relating to the physiopathological role of CN signaling in the heart and vessels are led by the various researchers / teacher-researchers of the team. Some projects concern fundamental aspects of these regulations: we seek to better understand the role of the main proteins that make up the NC signaling cascade and how their spatial location influences their function. We examine, for example, whether the location of β -adrenergic receptors in microdomains of the plasma membrane modifies their impact on excitation-contraction coupling or the regulation of other functions of cardiomyocytes. An important aspect of our research is devoted to phosphodiesterases (PDE), the enzymes that degrade NC, and which are important therapeutic targets in the cardiovascular field. We seek to understand the respective roles of the many isoforms of these enzymes in the control of intracellular cAMP and cGMP levels and how this is modified in various pathological contexts such as hypertrophy, heart failure or pulmonary arterial hypertension. Our previous work indicates that there is a decrease in some isoforms of cAMP-degrading PDEs in heart failure and it is known that PDE3 inhibitors increase mortality in this disease. Based on this observation, we hypothesized that an increase in PDE in the heart would be beneficial in heart failure. One of the projects currently underway is to provide proof of this concept using gene therapy in rodents and looking for PDE activators. Another original aspect of our work concerns the regulation of cardiac automatism by CN, a regulation that is less well known than at the ventricular level. An interest of this work would be to identify new specific mechanisms for regulating heart rate. In parallel, part of the team is interested in NC compartmentalization mechanisms by phosphodiesterases in vascular cells and its modifications in heart failure. The aim here is to study not only the regulation of cAMP but also that of cGMP and the pathways of natriuretic peptides, whose therapeutic value is emphasized by the recent introduction of sacubitril-valsartan for the treatment of heart failure. Finally, a final aspect of the team's project is to understand the role of isoforms of cAMP-dependent protein kinase (PKA), which is the major effector of this second messenger in the heart, and its anchor proteins in the β -adrenergic regulation of the frequency, the contraction force and the conduction velocity of the cardiac action potentials. Their involvement in the deleterious effects of chronic activation of this pathway in myocardial infarction and heart failure are also studied. To carry out this project, the team has many models of knockout or transgenic mice and animal models of heart failure and many techniques ranging from cardiac functional exploration in vivo to molecular level through the electrophysiology and fluorescence imaging. The team also relies on the expertise of Paris-Saclay University's platforms and on a network of national and international collaborations. The PU will have to develop a research project that falls within the theme of the team, the reception unit and respond more or less long term to an objective of therapeutic innovation in the cardiovascular field.

Laboratoire(s) d'accueil : (sigle et intitulé détaillé) **INSERM**

Label (UMR, EA, ...)	N°	Nbre de chercheurs	Nbre d'enseignants-chercheurs
UMR-S	1180	7	11

CONTACTS

- Enseignement : Anne GARNIER (anne.garnier@universite-paris-saclay.fr, 01 46 83 52 49) et Vladimir VEKSLER (vladimir.veksler@u-psud.fr, 01 46 83 57 63)
- Recherche : Grégoire VANDECASTEELE (gregoire.vandecasteele@universite-paris-saclay.fr, 01 46 83 57 17) et Rodolphe FISCHMEISTER (rodolphe.fischmeister@universite-paris-saclay.fr, 01 46 83 57 71)

L'Université Paris-Saclay est l'une des meilleures universités françaises et européennes, à la fois par la qualité de son offre de formation et de son corps enseignant, par la visibilité et la reconnaissance internationale de ses 275 laboratoires de recherche et leurs équipes, ainsi que par l'attention apportée, au quotidien et par tous ses personnels, à l'accueil, l'accompagnement, l'interculturalité et l'épanouissement de ses 65 000 étudiants. L'université Paris-Saclay est constituée de 10 composantes universitaires, de 4 grandes écoles (Agroparistech, CentraleSupélec, Institut d'Optique Graduate School, Ens Paris-Saclay), d'un prestigieux institut de mathématiques (Institut des Hautes Études Scientifiques) et s'appuie sur 6 des plus puissants organismes de recherche français (CEA, CNRS, Inra, Inria, Inserm et Onera). Elle est associée à deux universités (Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines et Université d'Évry Val-d'Essonne) qui fusionneront dans les années à venir et dont les campus jouxtent le territoire du plateau de Saclay et de sa vallée. Ses étudiants, ses enseignants-chercheurs, ses personnels administratifs et techniques et ses partenaires évoluent dans un environnement privilégié, à quelques kilomètres de Paris, où se développent toutes les sciences, les technologies les plus en pointe, l'excellence académique, l'agriculture, le patrimoine historique et un dynamique tissu économique. Ainsi l'Université Paris-Saclay est un établissement de premier plan implanté sur un vaste territoire où il fait bon étudier, vivre et travailler.

Site : <https://www.universite-paris-saclay.fr/fr>

Candidature via l'application GALAXIE :

<https://galaxie.enseignementsup-recherche.gouv.fr/antares/can/astree/index.jsp>